

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):



- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : A61K 9/51, 9/127	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/00086 (43) Date de publication internationale: 10 janvier 1991 (10.01.91)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH90/00162

(22) Date de dépôt international: 4 juillet 1990 (04.07.90)

(30) Données relatives à la priorité:
89/09275 5 juillet 1989 (05.07.89) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PATRINO-
VE [FR/FR]; 39, rue Lt.-Col.-Prévost, F-69006 Lyon (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (US seulement): GUTIERREZ, Gilles
[FR/FR]; 39, rue Lt.-Col.-Prévost, F-69006 Lyon (FR).(74) Mandataire: DEBIOPHARM S.A.; Case postale 446, CH-
1001 Lausanne (CH).(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet euro-
péen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet euro-
péen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR
(brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet
européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet euro-
péen), SE (brevet européen), US.

Publiée

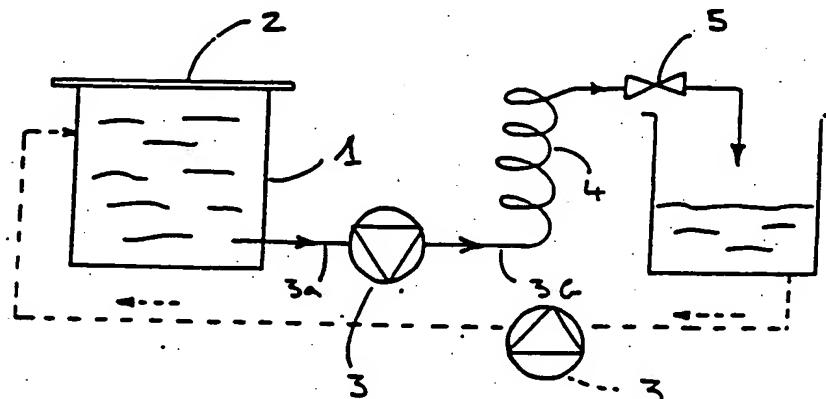
Avec rapport de recherche internationale.

A61K9/127 P

DOC

(54) Titre: METHOD AND DEVICE FOR DIRECT PRODUCTION OF NANOCAPSULES

(54) Titre: PROCEDE ET DISPOSITIF DE PRODUCTION DIRECTE DE NANOCAPSULES

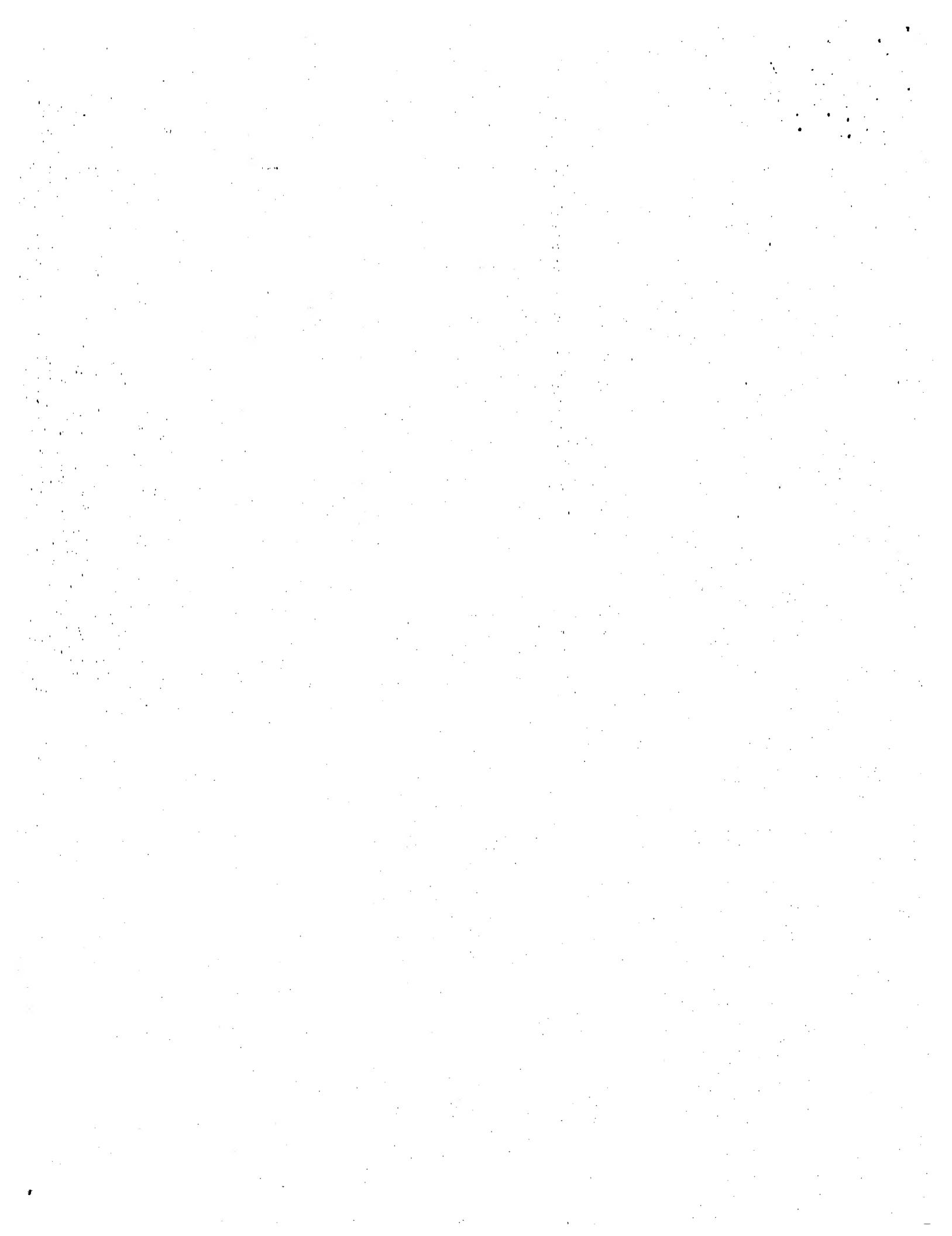


(57) Abstract

The method consists of obtaining a preparation liquid by mixing at least one amphiphilic compound and one aqueous medium with an active substance which is soluble or dispersible in the amphiphilic compound or the aqueous medium, setting in motion the preparation liquid and alternately pressurizing and depressurizing the moving preparation liquid. Applications in the preparation of liposomes.

(57) Abrégé

Le procédé consiste à obtenir un liquide de préparation par mélange d'au moins un composé amphiphile, d'un milieu aqueux et de la substance active, soluble ou dispersable dans le composé amphiphile ou le milieu aqueux, à mettre en mouvement le liquide de préparation puis à soumettre le liquide de préparation en mouvement à une alternance de surpressions et de dépressions. Application à la préparation de liposomes.



DESIGNATIONS DE "DE"

Jusqu'à nouvel avis, toute désignation de "DE" dans toute demande internationale dont la date de dépôt international est antérieure au 3 octobre 1990 a effet dans le territoire de la République fédérale d'Allemagne à l'exception du territoire de l'ancienne République démocratique allemande.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MC	Monaco
AU	Australie	FI	Finlande	MG	Madagascar
BB	Barbade	FR	France	ML	Malí
BE	Belgique	CA	Canada	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	HU	Hongrie	NO	Norvège
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Sébie
CG	Congo	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Udonthanie	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	LU	Luxembourg	TC	Togo
DK	Danemark			US	Etats-Unis d'Amérique



- 2 -

de référence, auxquels on se reportera utilement, et parmi lesquels, on peut citer :

- Les liposomes, applications thérapeutiques, de F. PUISIEUX et J. DELATTRE, aux Editions Techniques et Documentation - LAVOISIER.

- Les liposomes en biologie cellulaire et pharmacologie, de Patrick MACHY et Lee LESERMAN, aux Editions INSERM.

En particulier, les liposomes ont été classés en différentes catégories, au rang desquelles on peut distinguer :

- les vésicules multilamellaires, en abrégé MLV
- les grandes vésicules unilamellaires, en abrégé LUV
- les petites vésicules unilamellaires, en abrégé SUV.

Les matières premières nécessaires à la préparation ou synthèse de ces liposomes sont essentiellement les suivantes :

a) Un composé amphiphile, constitutif de la paroi du liposome, tel que :

- les phospholipides, comme la lécithine, les phosphatidylcholines naturelles ou synthétiques, les sphingomélynes, les phosphatidylinositols, les phosphatidylséries, les lysophosphatidylcholines, les dicétylphosphates,

- les détergents de synthèse ou naturels.

b) Eventuellement un composé de rigidification de la paroi du liposome, tel que :

- un composé polycyclique comportant une chaîne ramifiée, tel qu'un stérol, comme le cholestérol, les phytostérols, la fluorescéine acide et ses esters,

- certaines amines aromatiques,

- certains sucres, comme les polyoses, la streptomycine.

- 1 -

PROCEDE ET DISPOSITIF DE PRODUCTION DIRECTE DE NANOCAPSULES

La présente invention concerne la préparation, obtention ou production de nanocapsules incorporant une substance active, en particulier des liposomes.

Les liposomes sont des vésicules, ou capsules, ou sphères artificielles, ayant un diamètre de l'ordre d'une centaine de nanomètres, bien connus dans différents domaines techniques, notamment la pharmacie. Ces liposomes sont mis en oeuvre pour incorporer une substance active, soit dans un milieu aqueux remplissant le volume intraliposomial, soit dans la paroi du liposome, et transporter la même substance active vers un site où la substance active sera libérée et utilisée à différentes fins.

Par "substance active", au sens de la présente invention, on entend toute matière, produit, composé, ou matériau, susceptible d'être encapsulé selon les techniques usuelles de préparation des liposomes, et présentant une utilité ou fonction technique, ou résultat, dans un processus, procédé ou méthode, de nature physique, chimique, physicochimique, thérapeutique, pharmacologique, biologique ou biochimique par exemple.

Ressortent de cette définition :

- les principes actifs médicamenteux
- du matériel biologique, tels que des enzymes, ou fragments d'ADN ou ARN
- des produits cosmétiques, nutritifs
- des produits phyto-sanitaires
- des agents de modification de l'aspect, du goût, ou de la texture d'un aliment.

Les liposomes sont maintenant bien connus, et ont été décrits et étudiés, dans quelques ouvrages ou publications

- 3 -

c) Eventuellement un composé conférant une charge positive ou négative à la surface de la membrane des liposomes, tel que :

- le dipalmitoyl phosphatidylglycérol, pour obtenir une charge négative,

- la stéarylamine, pour obtenir une charge positive.

d) Eventuellement un agent antioxydant du composé amphiphile, et/ou du composé de rigidification, tel que le DL- α -tocophérol.

e) La substance active pouvant être solubilisée en milieu aqueux, ou dans le composé amphiphile, ou dans un milieu organique approprié.

Ces différentes matières sont solubilisées ou mises en suspension dans différents milieux, aqueux et/ou organiques, afin de préparer les liposomes selon différentes méthodes ou voies d'obtention faisant intervenir ces milieux.

Sans entrer dans les détails et le classement des différentes méthodes de préparation, la plupart de celles-ci opèrent par étapes.

La première étape consiste à former une pseudo-membrane cellulaire, et à transformer cette membrane en une vésicule stable.

La deuxième étape consiste à améliorer les liposomes obtenus selon la première étape, en les triant ou sélectionnant par différents moyens physiques, tels que passage dans une presse de FRENCH, un filtre, une sonication par exemple. Cette étape permet notamment de transformer des populations plurimodales de liposomes de différentes tailles, en des liposomes de petites tailles unilamellaires.

La troisième et dernière étape consiste à éliminer les matières premières non utilisées dans le processus d'encapsulation, ainsi que le ou les milieux de solubilisation ou suspension, par exemple par centrifugation ou chromatographie.

- 4 -

Toutes ces techniques présentent en commun un certain nombre d'inconvénients que l'on peut énumérer comme suit :

- leur rendement est globalement faible, aussi bien en ce qui concerne le taux de matière amphiphile consommée dans le processus d'encapsulation, qu'en ce qui concerne le taux de substance active incorporée dans les liposomes; ce rendement relativement faible allonge corrélativement les temps de production,

- elles mettent en oeuvre des solvants organiques de dissolution, suspension ou dispersion, qu'il faut ensuite éliminer; ceci génère des contraintes de sécurité, toxicité par exemple, et passe par des traitements thermiques consommateurs d'énergie,

- les liposomes obtenus présentent souvent une grande dispersion, quant à leur forme finale, et à la répartition de leurs dimensions unitaires.

La présente invention a pour objet une technique nouvelle de préparation, obtention ou production de nanocapsules, en particulier des liposomes, en une seule étape, et autorisant la suppression de tout milieu organique de solubilisation, suspension ou dispersion.

De manière générale, selon la présente invention :

- on obtient un liquide de préparation par mélange d'au moins un composé amphiphile, d'un milieu aqueux et de la substance active soluble ou dispersable dans le composé amphiphile ou le milieu aqueux,

- on met en mouvement le liquide de préparation, et
- on soumet ensuite le liquide de préparation en mouvement à une alternance de surpressions et dépressions.

Par dépression et surpression, on entend toutes pressions respectivement inférieure et supérieure à la pression statique du liquide de préparation, notamment un vide partiel pour la dépression. Lorsque le liquide de préparation est en écoulement, il s'agit de pressions locales respectivement inférieure et supérieure à la pression statique de la veine du liquide en mouvement.

- 5 -

Par milieu aqueux, on entend toute phase aqueuse à l'état pur, ou comportant des sels en solution, par exemple, une solution isotonique apyrogène.

Différentes voies physiques peuvent être utilisées pour soumettre le liquide de préparation en mouvement à une succession de surpressions et dépressions.

Selon un mode préféré d'exécution de l'invention, on utilise le phénomène de cavitation, en général nuisible au bon fonctionnement ou aux performances de différents organes ou machines, tels que pompes ou hélices. Mais ici, selon la présente invention, ce phénomène sera volontairement reproduit, maîtrisé et contrôlé, pour aboutir à une alternance répétée de surpressions et dépressions du liquide de préparation. On sait en effet que la cavitation d'un liquide s'analyse comme la génération au sein de la masse dudit liquide, de zones ou espaces locaux, sous dépression ou vide partiel, et de zones ou espaces locaux en surpression.

La littérature technique décrit également de nombreuses voies de cavitation d'un liquide, sans qu'il soit besoin de les reprendre ici toutes. Ainsi, le phénomène de cavitation peut être généré et obtenu par saturation d'un gaz inerte dans le liquide de préparation, et désaturation du même gaz, lequel provoque alors la cavitation recherchée.

Un mode préféré d'exécution de la présente invention, sous son aspect cavitation, consiste à faire circuler une veine ou un écoulement du liquide de préparation dépourvu de tout relief interne et à soumettre cette veine au phénomène de cavitation selon le processus dit "coup de bélier" déjà bien étudié, par le choix approprié de conditions opératoires ou paramètres mécaniques ou de construction.

Il s'établira ainsi dans la veine un régime permanent de cavitation générant d'une extrémité à l'autre de la veine des oscillations de pression, c'est-à-dire des noeuds de surpression et dépression, ayant une position relativement

- 6 -

stable. Et c'est dans les noeuds de dépression que le liquide subit les phénomènes de cavitation.

Un dispositif de production directe de nanocapsules selon l'invention, comprend :

- une cuve de traitement,
- une pompe dont l'entrée d'aspiration communique avec la cuve,
- un circuit de cavitation extérieur à la cuve, communiquant à une extrémité avec la sortie de refoulement de la pompe,
- des moyens pour alimenter la cuve en liquide de préparation et,
- des moyens pour recueillir les nanocapsules obtenues.

Egalement selon l'invention, la pression statique du liquide de préparation en mouvement est ajustée en-dessus du seuil de fusion des composés amphiphiles présents, en particulier des lipides s'agissant de la préparation des liposomes.

Les paramètres opératoires et mécaniques choisis pour l'écoulement du liquide de préparation, soumis aux oscillations de pression, sont corrélés par l'équation suivante :

$$a = \sqrt{\frac{1}{\rho \left(\frac{1}{E} + \frac{D}{Ec} \right)}}$$

dans laquelle:

a = vitesse de propagation des oscillations de pression, en m/s

ρ = masse volumique du liquide de préparation en Kg/m³

E = module d'élasticité de volume dudit liquide, en N/m²

D = diamètre de la veine de l'écoulement, en m

e = épaisseur de la paroi canalisant l'écoulement, en m
 E = module d'élasticité de ladite paroi en N/m²

Préférentiellement, on choisit selon l'invention de travailler avec une vitesse linéaire d'écoulement au moins égale à 100 m/s dans un conduit à parois lisses et/ou une pression statique du liquide en écoulement au moins égale à 100 bars. De telles conditions permettent, en particulier dans un circuit fermé, de recycler le liquide de préparation un grand nombre de fois par unité de temps dans les zones de dépression.

Afin de tester en phase aqueuse, on peut préparer un lait de stabilisation par mélange d'un composé de rigidification de la paroi des nanocapsules, tel qu'un composé polycyclique à chaîne dans le cas des liposomes, avec un milieu aqueux de dispersion, et on ajoute ce lait aqueux au liquide de préparation.

Un dispositif de production directe de nanocapsules conforme à la présente invention, est maintenant décrit par référence aux dessins annexés dans lesquels :

la figure 1 représente de manière schématique un dispositif selon l'invention,

la figure 2 représente de manière schématique un écoulement du liquide de préparation soumis de manière contrôlée au phénomène de cavitation, et

la figure 3 représente de manière schématique un autre dispositif conforme à l'invention.

Un dispositif selon l'invention comporte :

- une cuve de traitement (1), résistant à des pressions importantes, par exemple de l'ordre de 100 à 200 bars, pourvue d'un couvercle (2), pouvant être fixé de manière amovible et étanche sur la cuve (1); ce couvercle (2) sert à la fois pour alimenter la cuve en liquide de préparation, et pour évacuer le cas échéant de cette dernière la suspension de nanocapsules obtenue.

- une pompe (3) dont l'entrée d'aspiration (3a) communique avec le fond de la cuve (1),

- un circuit de cavitation (4), extérieur à la cuve (1), communiquant à une extrémité avec la sortie de refoulement (3b) de la pompe, et à l'autre extrémité, par un détendeur (5), avec une entrée (1a) de recyclage dans la cuve (1), au sein de la charge du liquide de préparation. L'opération de recyclage est facultative, un dispositif supprimant cette opération étant illustré par la fig. 3.

Pour la mise en œuvre du dispositif précédemment décrit, le couvercle (2) étant ouvert, la cuve (1) est remplie complètement avec le liquide de préparation, obtenu comme décrit précédemment, et éventuellement le lait de stabilisation également discuté précédemment. Puis le couvercle (2) est refermé, de manière à opérer ultérieurement en l'absence de tout air ambiant. La pompe (3) est alors mise en fonctionnement, les différents paramètres opératoires et/ou mécaniques du dispositif selon la figure (1) ayant été préalablement réglés, comme discuté précédemment pour générer et contrôler le phénomène de cavitation dans la boucle (4). Comme montré à la figure 2, dans le circuit de cavitation (4) dessiné de manière droite et développée, on obtient dans la veine (6) de circulation du liquide de préparation, des oscillations de surpression et dépression, respectivement (6a) et (6b), s'établissant selon un régime stationnaire, et pouvant se matérialiser par des bosses et des creux de la paroi (4a) du circuit (4), montrés en trait pointillé à la figure 2, ceci dans le cas où cette paroi (4a) présente une certaine souplesse tout en résistant à la pression. Ce sont dans les noeuds de dépression (6b) que s'effectue l'évaporation du milieu aqueux, et corrélativement la formation des liposomes, et dans les noeuds de surpression (6a) que s'effectue l'incorporation des produits lipophiles.

Conformément à l'invention, un gaz peut être préalablement dissout au sein du liquide de préparation, c'est-à-dire avant sa mise en mouvement.

Certains gaz comme l'hélium par exemple sont peu solubles dans l'eau et génèrent de ce fait plus facilement des bulles. En outre, plus la différence de pression existant entre les noeuds de haute pression (6a) et les noeuds de basse pression (6b) sera importante, plus la taille des bulles ainsi générées sera grande.

Le nombre total de zones de suppression et de dépression dans le circuit de cavitation augmente proportionnellement à la longueur dudit circuit : plus ce nombre sera grand, plus l'histogramme de répartition des nanocapsules sera étroit.

Au plan expérimental, on a utilisé un dispositif selon la figure 1, ayant les caractéristiques suivantes :

- une cuve de traitement (1) ayant un volume de 18 litres.

- une pompe (3) ayant un débit nominal de 950 litres/heures et une pression de refoulement de 175 bars.

- un tuyau constituant la boucle (4), ayant une longueur de 8 m, résistant à une pression de 250 bars; le volume du circuit (4) et de la pompe (3) représentant un volume de 2 litres.

Avec un dispositif tel que précédemment décrit, on a préparé des liposomes de vitamine E et de bleu trypan.

EXEMPLE 1

S'agissant des liposomes de vitamine E, pour le volume global de 20 litres du dispositif précédemment décrit, on a utilisé les proportions et matières premières suivantes :

- phosphatidylcholine de soja : 1000 g
- cholestérol : 80 g
- DLαtocophérol : 100 g
- acétate de tocophérol (Vitamine E) : 100 g
- ascorbate de sodium : 2 g
- eau apyrogène en quantité suffisante pour 20 litres

- 10 -

Les conditions opératoires étaient les suivantes:

- pression de refoulement de la pompe: 150 bars
- vitesse de circulation de la pompe: 600 l/h
- température ambiante.

Au bout de 5 minutes, un prélèvement effectué révèle que 50% de la lécithine n'est pas encore sphérisée, mais ce taux baisse avec le temps, pour aboutir à un rendement pratiquement de 100 % au bout de 40 minutes.

EXEMPLE 2

S'agissant des liposomes de bleu trypan, on utilise les mêmes conditions opératoires, la vitamine E ou acétate de tocophérol étant remplacée par la même quantité de bleu trypan.

La solution liposomiale obtenue finalement montre que la quantité de colorant encapsulé dans la phase hydrophile est de 46%. On élimine le colorant non encapsulé par chromatographie sur une résine Séphadex G 50. Par élution des liposomes pendant 24 heures, on constate que ces derniers ont gardé 100 % de leur colorant, ce qui démontre leur stabilité et imperméabilité.

En définitive, le procédé selon l'invention permet en outre d'obtenir les avantages significatifs suivants. Tout d'abord, ce procédé s'avère indépendant de la température de transition du composé amphiphile, et on peut donc travailler à toutes températures, au voisinage de la température ambiante par exemple, et par conséquent traiter toutes substances actives sensibles à l'action de la température, par exemple en termes de dégradation.

L'étude physique des nanoparticules, en particulier des liposomes obtenus selon l'invention, montre que leurs dimensions et leurs histogrammes de répartition sont peu sensibles à l'action de la température.

Pour terminer, le phénomène de cavitation permet de travailler uniquement en présence de la vapeur du liquide de préparation, ou celle d'un gaz inerte volontairement dissout, et donc en général en atmosphère inerte, non susceptible d'oxyder les matières premières sensibles à une dégradation par oxydation.

REVENDICATIONS

1) Procédé de production directe de nanocapsules incorporant une substance active, caractérisé en ce qu'on obtient un liquide de préparation par mélange d'au moins un composé amphiphile, d'un milieu aqueux et de la substance active, soluble ou dispersable dans le composé amphiphile ou le milieu aqueux, on met en mouvement le liquide de préparation et on soumet le liquide de préparation en mouvement à une alternance de surpressions et de dépressions.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on génère le phénomène de cavitation dans une masse du liquide de préparation en mouvement dans une veine liquide dépourvue de relief interne.

3) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la pression statique du liquide de préparation en mouvement est ajustée en-dessus du seuil de fusion des éléments amphiphiles présents dans le liquide.

4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les paramètres opératoires et mécaniques choisis pour l'écoulement du liquide de préparation, soumis à des oscillations de pression, sont corrélés par l'équation suivante :

a =

$$\sqrt{\frac{1}{\rho \left(\frac{1}{E} + \frac{B}{E c} \right)}}$$

dans laquelle :

a = vitesse de propagation des oscillations de pression, en
m/s

ρ = masse volumique du liquide de préparation en kg/m³

- 13 -

E = module d'élasticité de volume dudit liquide, en N/m²

D = diamètre de la veine de l'écoulement, en m

e = épaisseur de la paroi canalisant l'écoulement, en m

E = module d'élasticité de ladite paroi en N/m.

5) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le phénomène de cavitation est obtenu par un écoulement du liquide de préparation ayant une vitesse linéaire d'au moins 100 m/s dans un conduit à paroi lisse.

6) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le liquide de préparation est mis en circulation dans un circuit comprenant une pompe, une cuve de traitement, et un circuit de cavitation extérieur à la cuve.

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le circuit est ouvert ou fermé.

8) Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le liquide de préparation contient un gaz préalablement dissout.

9) Procédé selon l'une des revendications précédentes appliqué à la préparation de liposomes.

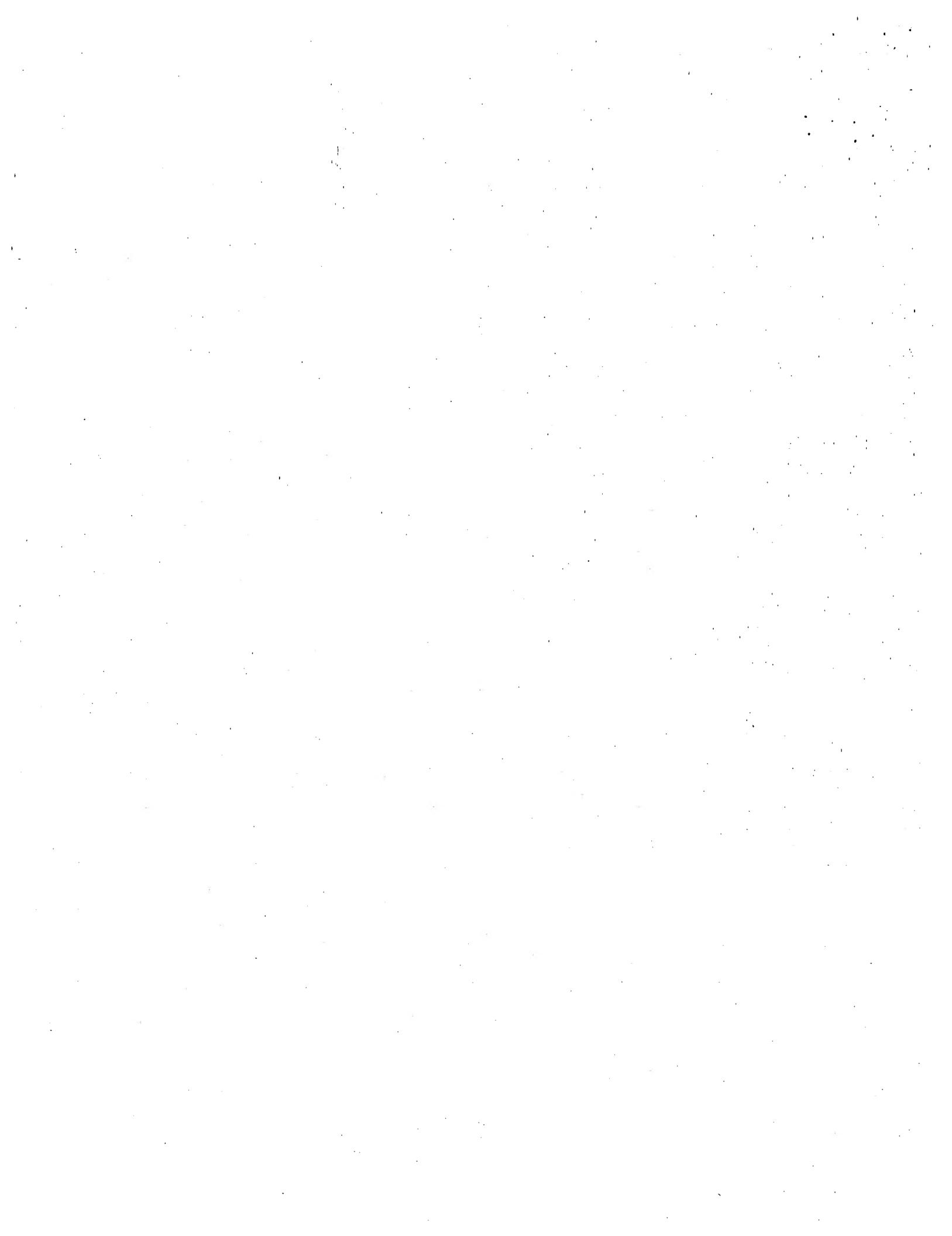
10) Dispositif de production directe de nanoparticules incorporant une substance active comprenant :

- une cuve de traitement,
- une pompe dont l'entrée d'aspiration communique avec la cuve,

- un circuit de cavitation extérieur à la cuve communiquant à une extrémité avec la sortie de refoulement de la pompe,

- des moyens pour alimenter la cuve en liquide de préparation et

- des moyens pour recueillir les nanocapsules obtenues.



1/2

FIG.1

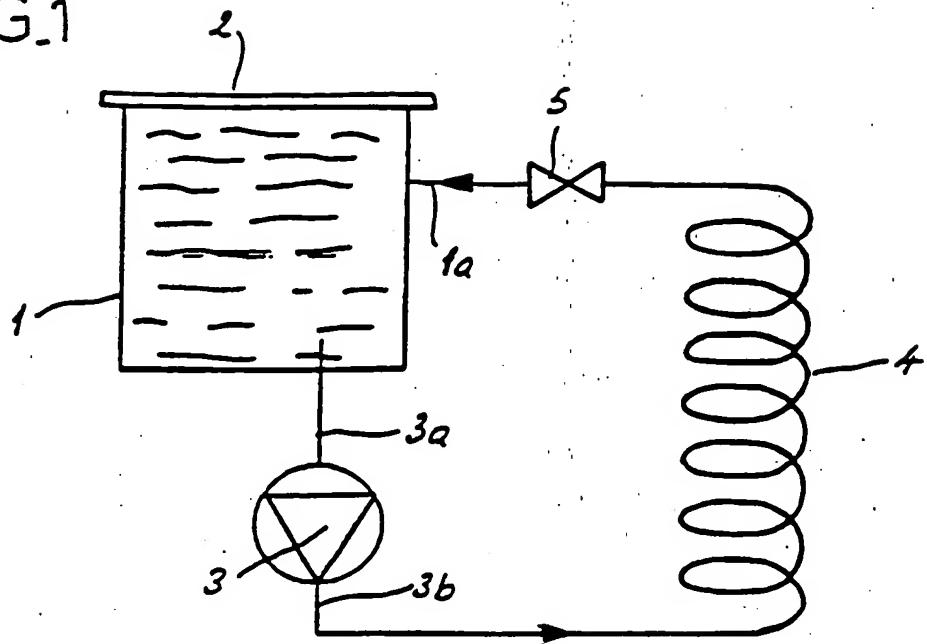
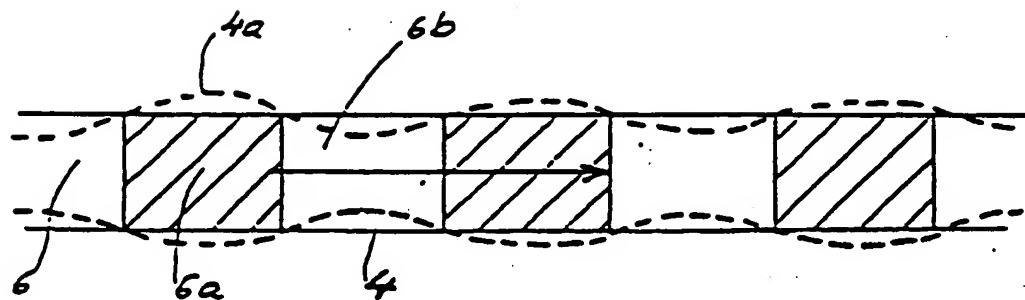


FIG.2



2/2

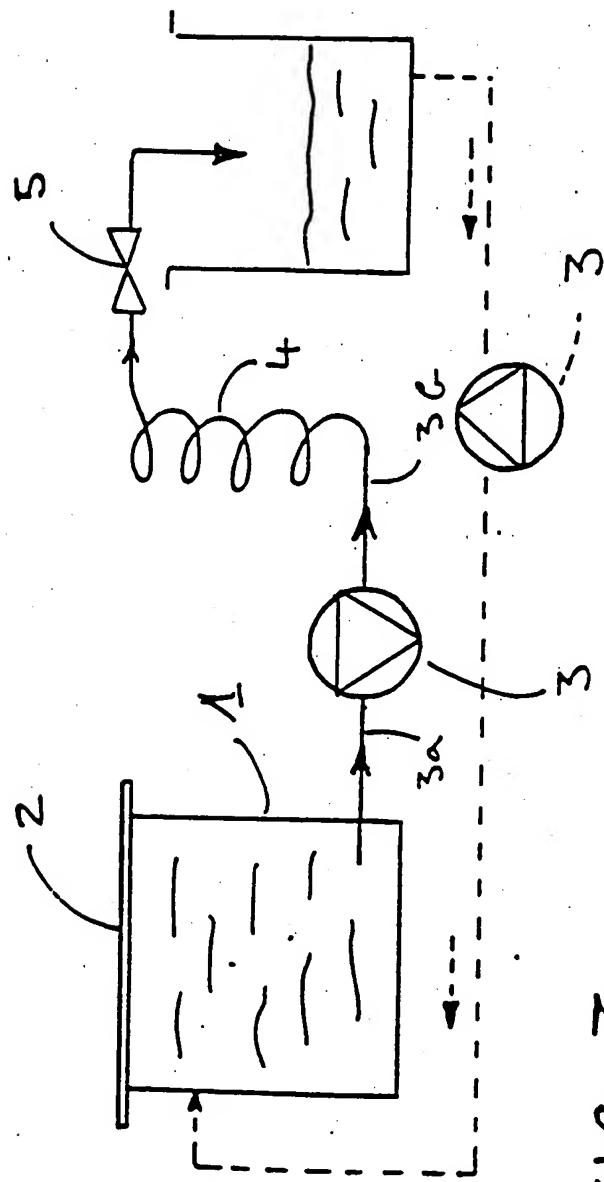


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 90/00162

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. ⁵ A 61 K 9/51, A 61 K 9/127

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁵	A 61 K , B 01 J

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0190050 (VESTAR RESEARCH) 6 August 1986 see page 10, lines 10-22	1,2,6
A	EP, A, 0107559 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 2 May 1984 see page 5, lines 23-36; page 6, lines 1-15	1,6,10
A	US, A, 4452747 (K. GERSONDE et al.) 5 June 1984 see column 3, lines 22-49; column 5, lines 4-37	1
A	WO, A, 89/02814 (B.K. REDDING, Jr.) 6 April 1989 see page 57, paragraph 2; page 15, paragraph 2; page 25, paragraph 2; page 30, paragraph 3	1,6,10

* Special categories of cited documents: ¹⁴

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search
4 September 1990 (04.09.90)

Date of Mailing of this International Search Report
26 September 1990 (26.09.90)

International Searching Authority
European Patent Office

Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

CH 9000162
SA 37917

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/09/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0190050	06-08-86	US-A-	4753788	28-06-88
		JP-A-	61218515	29-09-86
EP-A- 0107559	02-05-84	FR-A, B	2534487	20-04-84
		CA-A-	1228779	03-11-87
		JP-A, B	59089620	23-05-84
		US-A-	4621023	04-11-86
US-A- 4452747	05-06-84	None		
WO-A- 8902814	06-04-89	AU-A-	2551088	18-04-89
		EP-A-	0336949	18-10-89
		GB-A-	2222982	28-03-90

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/CH 90/00162

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) *

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB⁵: A 61 K 9/51, A 61 K 9/127

II. DOMAINES SUR LESQUELLE LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée *

Systeme de classification	Symboles de classification
CIB ⁵	A 61 K, B 01 J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté *

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS **

Catégorie *	Identification des documents classés, ** avec indication, si nécessaire, des passages pertinents **	N° des revendications visées **
A	EP, A, 0190050 (VESTAR RESEARCH) 6 août 1986 voir page 10, lignes 10-22 --	1, 2, 6
A	EP, A, 0107559 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 2 mai 1984 voir page 5, lignes 23-36; page 6, lignes 1-15 --	1, 6, 10
A	US, A, 4452747 (K. GERSONDE et al.) 5 juin 1984 voir colonne 3, lignes 22-49; colonne 5, lignes 4-37 -- -- --	1 -- --

* Catégories spéciales de documents classés: **

- A : document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- E : document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- L : document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou être pour déterminer la date de publication d'une autre édition ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- O : document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- P : document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

• T : document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou le théme constituant la base de l'invention

• X : document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme neuve ou comme impliquant une activité inventive

• Y : document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant étendue pour une personne du métier.

• G : document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 septembre 1990

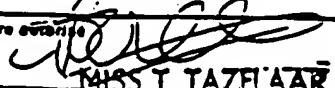
Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26 SEP. 1990

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé


TAISST TAZELAAR

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des renseignements indiqués
A	WO, A, 89/02814 (B.K. REDDING, Jr.) 6 avril 1989 voir page 57, paragraphe 2; page 15, paragraphe 2; page 25, paragraphe 2; page 30, paragraphe 3	1,6,10
<hr/>		

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

CH 9000162
SA 37917

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont encastrés au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 21/09/90.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0190050	06-08-86	US-A- 4753788 JP-A- 61218515	28-06-88 29-09-86
EP-A- 0107559	02-05-84	FR-A, B 2534487 CA-A- 1228779 JP-A, B 59089620 US-A- 4621023	20-04-84 03-11-87 23-05-84 04-11-86
US-A- 4452747	05-06-84	Aucun	
WO-A- 8902814	06-04-89	AU-A- 2551088 EP-A- 0336949 GB-A- 2222982	18-04-89 18-10-89 28-03-90

THIS PAGE BLANK (USPTO)